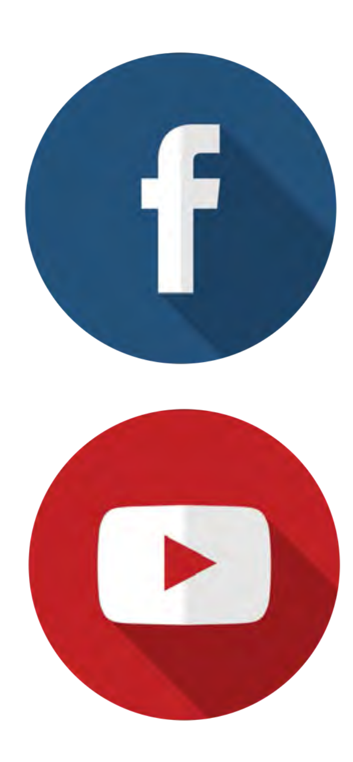
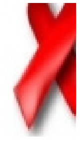
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









COURS 4ÉME ANNÉE MÉDECINE

VIH

VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

Dr. BOUZEGHOUB.SALIMA

Laboratoire National de Référence VIH/SIDA

Institut Pasteur d'Algérie

2015/ 2016



HISTORIQUE



Quelle est l'origine de ce virus ?

- les premiers cas ont été décrits dans les années 1980, s'est développée à la fin du XXe siècle et représente sans conteste le prototype de maladie émergente aux conséquences dramatiques.

- Les VIH type 1 et 2, agents étiologiques du SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquis) chez l'homme, sont apparentés aux lentivirus de primates (singes) appelés SIV pour Simian Immunodeficiency Virus. Ils sont le résultat de plusieurs transmissions inter espèces de virus simiens à l'homme
- L'origine des VIH est clairement l'Ouest de l'Afrique centrale

- le SIVcpzPtt (chimpanzés Pan troglodytes troglodytes) présent chez le chimpanzé, est à l'origine des VIH-1 groupes M et N. Alors que l'origine des VIH-1 groupes O et P est le SIVgor (Gorilla gorilla) présents chez le gorille. Le SIVsmm (Sooty mangabay mangabay) est, lui, à l'origine du VIH-2



Singe
vert

chimpan
zé

Mangab
é

Gorille

Carte géographique représentant l'habitat des singes d'Afrique porteurs de SIV.

Quand et comment serait-il passé à l'homme

- le mode exact de transmission des virus simiens (SIVcpz et SIVsmm) à l'homme n'est pas connu

- l'exposition à du sang ou à des sécrétions d'animaux infectés à l'occasion de la chasse ou de la préparation de la viande de brousse semble la cause la plus probable de contamination.

- Les morsures de singes captifs peuvent également avoir été un autre mode de contamination.



Comment il a été découvert?

- La première description du SIDA a été rapportée en Juin 1981 à Los Angeles (Etats-Unis d'Amérique): groupes exposés (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, hémophiles, sujets transfusés)

- Ce n'est qu'en 1983, que la mise en évidence de cet agent infectieux a été réalisée par une équipe française de l'Institut Pasteur de Paris (Luc Montagnier et Barré-Sinoussi : Prix Nobel en 2008)

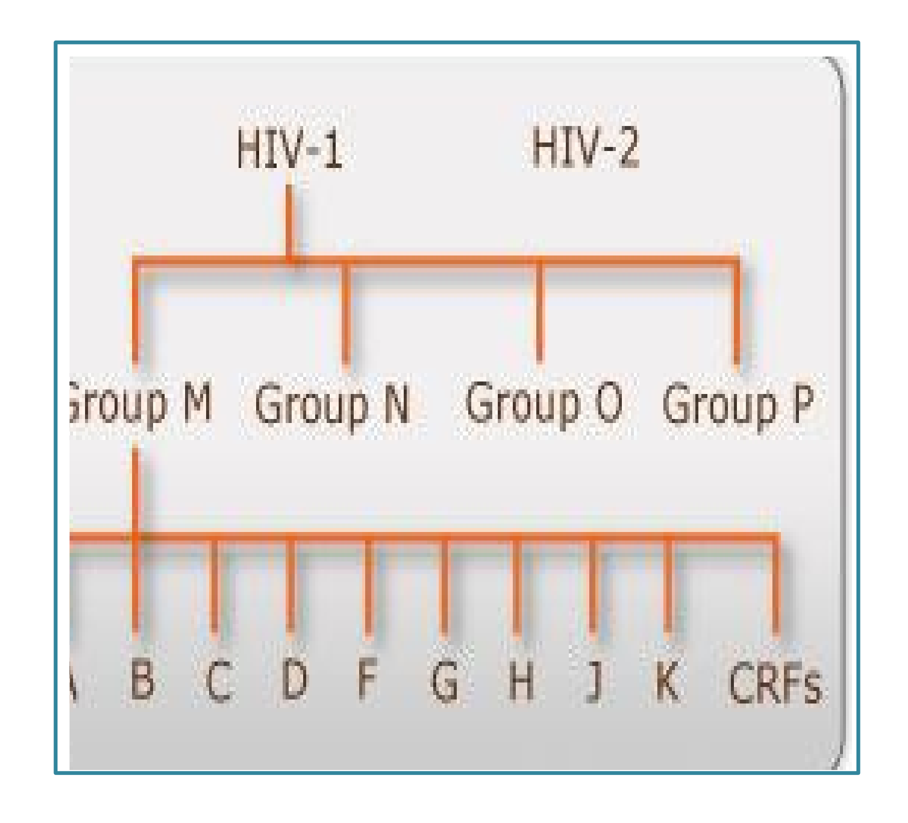
- Un second virus, le VIH-2 responsable également de SIDA, a été isolé en 1986 à partir de sujets originaires d'Afrique de l'Ouest



STRUCTURE DU VIRUS

VIH : CLASSIFICATION





- Famille : *Retroviridae*
- Sous-famille: Orthoretrovirinae
- Genre: Lentivirus

9 sous-types + 40 CRF :
→ CRF 01-AE (Asie)
→ CRF 02-AG (Afrique)

VIH : STRUCTURE



TMgp41 (transmembranaire)
SUgp120 (surface)
ARN viral
PR (protéase)
IN (intégrase)
(p7-p9,Vif,Vpr, Nef)
MA (matrice, p17)
RT
(transcriptase inverse)
CA (capside, p24)



ğénome VIH-1

vif
tat
vpu
3'
LTR
pro
pol
vpr
rev
tat
nef
gag
env
rev

mRNA

Code pour gag,pro,pol

m RNA gag-pol (copie complète)

m RNA env

CAPSIDE	ENZYME	ENVELOPPE
précurseur gag p55	précurseur gag-pol	précurseur env p 160
protéase virale	protéase virale	protéase cellulaire
P24 Core P17 associée à la membrane p7,p9 associées à l'ARN	P68-P55 reverse Transcriptase p12 Protéase	gp 120 de surface gp41 transmembranaire



Gène	Précurseur	Protéine	Fonction
1- Protéines de structure et enzymes			
gag	Pr55	P17	Protéine matricielle (MA)
		P24	Protéine de la capside (CA)
		P7	Protéine de la nucléocapside (NC)
		P6	Protéine de la jonction entre capside et enveloppe
pol	Pr160	P10	Protéase
		P66/p51	Rétrotranscriptase /ribonucléase H (RT)
		P32	Intégrase
env	gp160	gp120	Partie externe (fixation au CD4 et au corécepteur)
		gp41	Partie transmembranaire (fusion)
2- Protéines régulatrices			
tat		p14	provoque la transactivation de la transcription
rev		p19/20	permet le transport d'ARNm non épissé en dehors du noyau cellulaire
nef		P28/27	multiples fonctions, facteur de pathogenicité, réduit l'expression des CD4 et des molécules CMH-1
vif		P24	facteur d'infectiosité viral, augmente l'infectiosité du virus par dégradation de l'APOBEC3G (désaminase cellulaire)
vpu		P16	induit la libération des nouveaux virus, réduit l'expression CD4 à la surface de la cellule
vpr		P15	bloque le cycle cellulaire dans la phase G2, induit l'importation du pré-complexe d'intégration dans le noyau cellulaire.



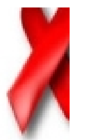
MULTIPLICATION DU VIRUS

ETAPES DE LA MULTIPLICATION



1. Fixation
RNase
ADN
TI
ADN
ARN
ADN
ADN
3. TI
ARN
2. Fusion
4. Intégration
5. Transcription virale
ARNm
Noyau
ARN génomique
6. Traduction
7. Assemblage
Bourgeonnement
Maturation (protéase)
protéines virales

VIH : VARIABILITE GENETIQUE



- CAUSES:

→**Faible fidélité de la transcriptase inverse**

→ **Dynamique de la réplication virale**

→ → **Recombinaison génétique**

→ **Pression de selection**

→ **Origine multiple**



EPIDEMIOLOGIE

SITUATION DANS LE MONDE



37 millions PVIH en 2015

1,3 millions

790 000

470 000

4 millions

23 millions

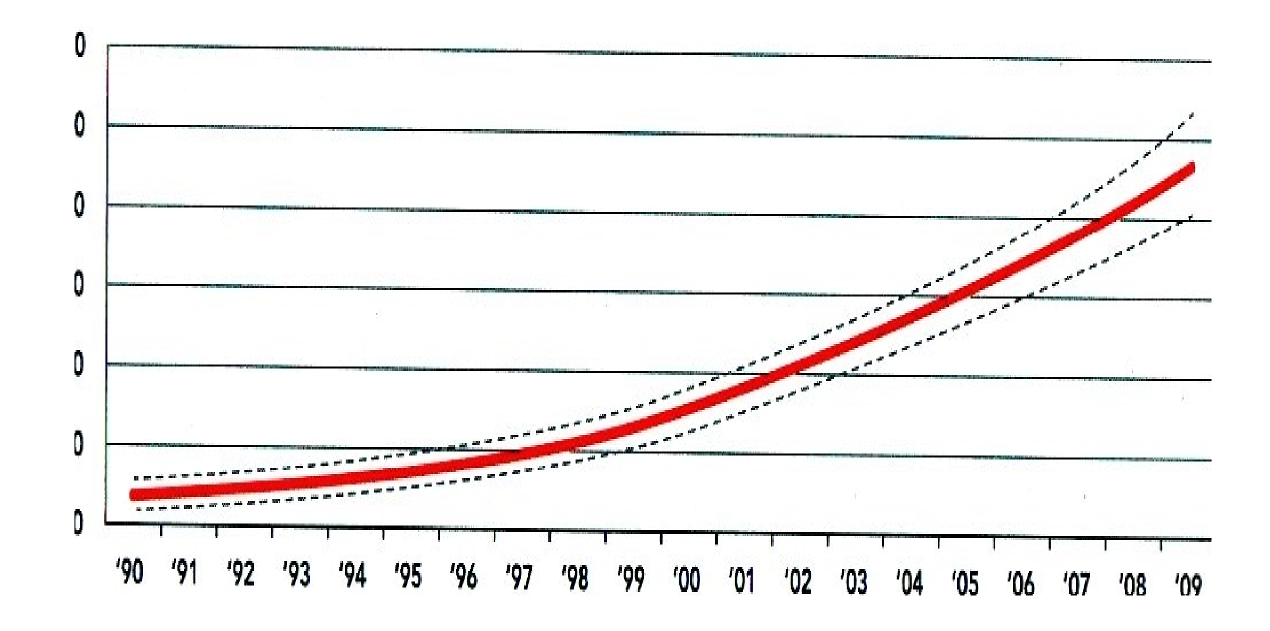
1,5 millions

4 millions

54 000

SITUATION EN AFRIQUE





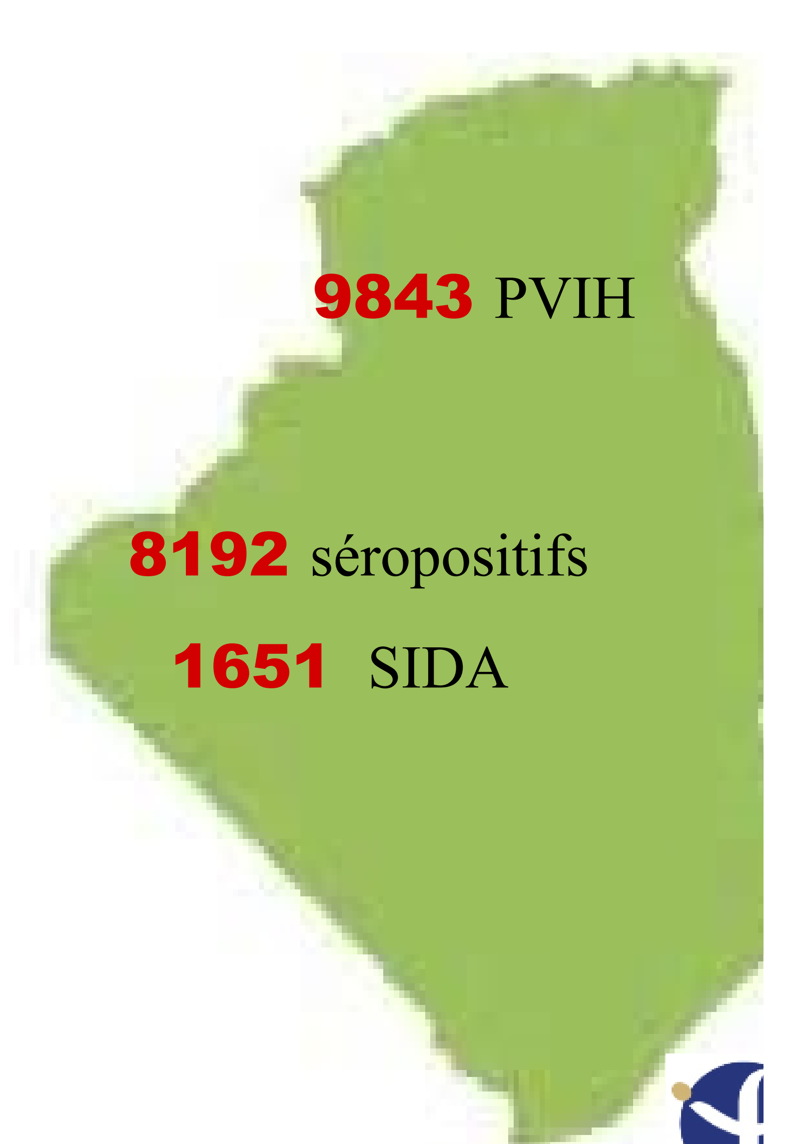
Tendances du VIH au Moyen-Orient et en Afrique du Nord

EN ALGERIE: RELEVÉ DES CAS DECLARES DE SIDA ET DE SÉROPOSITIFS

- **Depuis 1990, l'infection VIH est à déclaration obligatoire en Algérie**
- **pays à faible prévalence (<0,1%)**
- **Le cumule de 1986 au 31 décembre 2015:**

  9843 PVIH

- **Déclaration trimestrielle: MSPRH,INSP,OMS**
- **Estimation globale avec sous-notification du nombre de cas lié à la défaillance du système de surveillance de l'infection VIH en Algérie.**



Tendances du VIH en Algérie :de 1985 à 2015

11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0

1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015



Evolution du nombre de nouvelles infections à VIH par an, Algérie 1985-2015

900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015

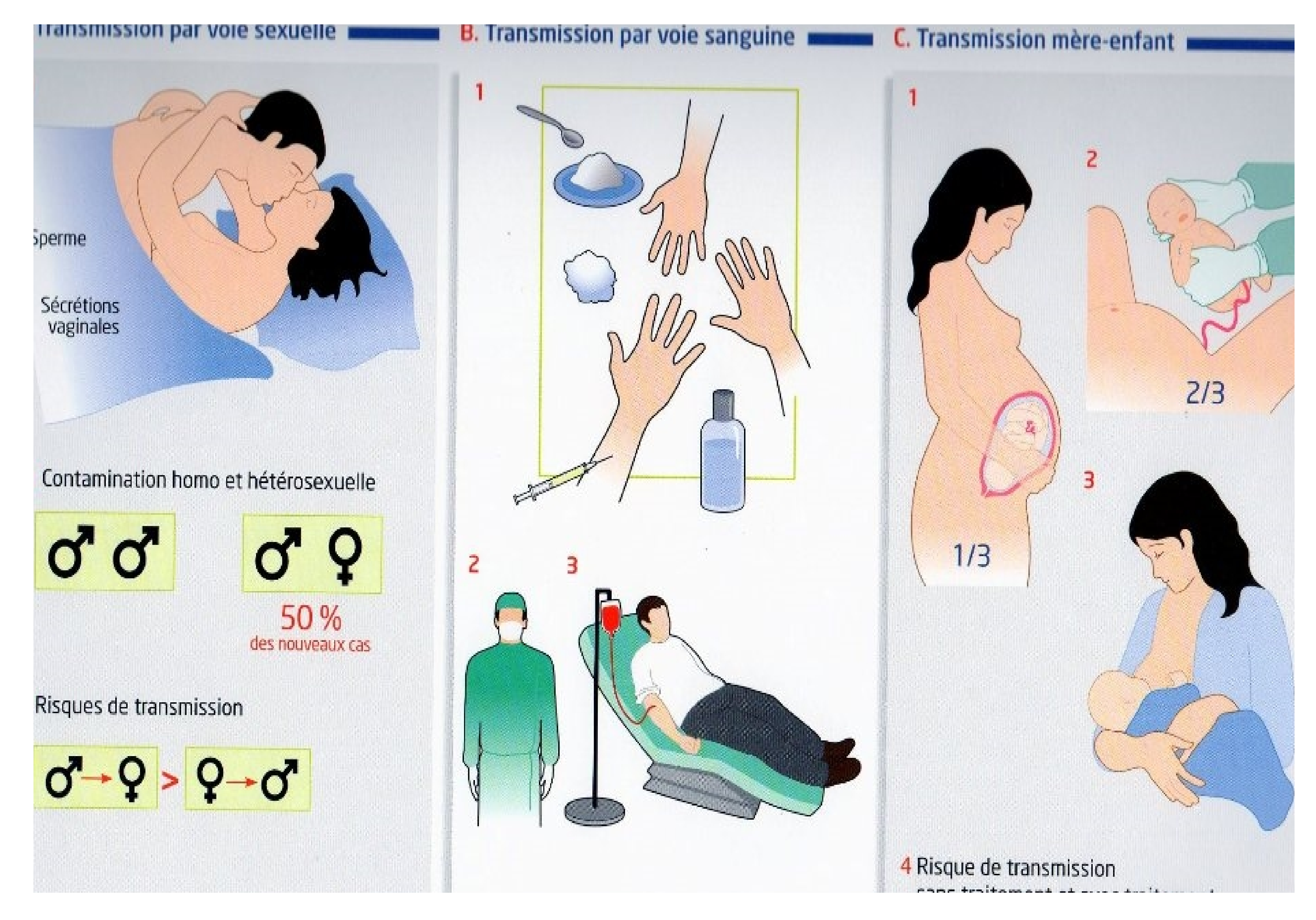


VIH : SITUATION EN ALGERIE



- Une prédominance de la voie hétérosexuelle comme mode de transmission du virus (22,6%).
- La fréquence élevée d'atteinte de l'adulte jeune entre 25- 39 ans. sexe ratio : 1,36
- Une transmission devenue essentiellement locale depuis 2000
- Une généralisation de l'infection : aucune wilaya n'étant épargnée:

VIH : MODES DE TRANSMISSION





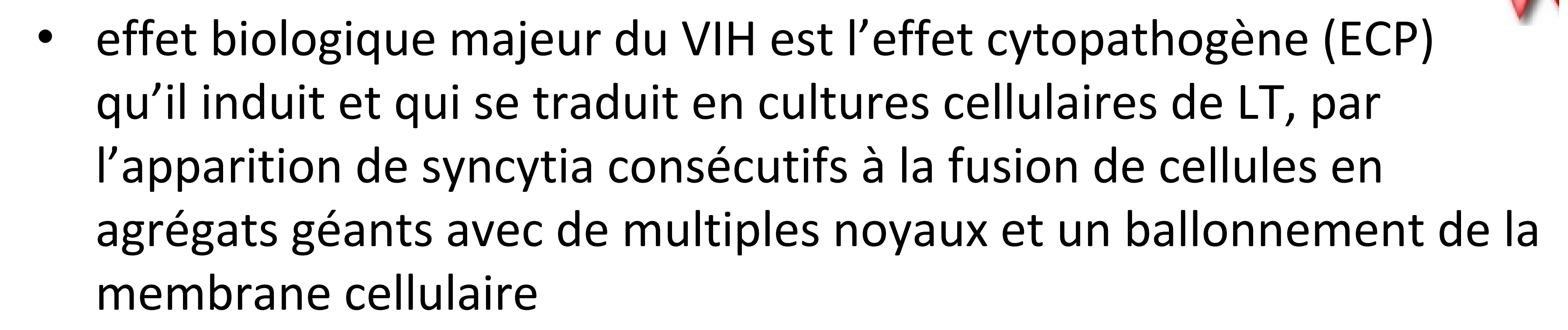
PHYSIOPATHOLOGIE



PHYSIOPATHOLOGIE

- Dés le début de l'infection à VIH-1, le processus pathologique est initié dans les organes lymphoïdes de l'homme, qui constituent un réservoir important de virus. D'autres tissus tels que la rate, l'intestin et le thymus sont également touchés. Les virions localisés dans les centres germinatifs, sont piégés par les cellules folliculaires dendritiques et seront ainsi présentés et transmis aux cellules lymphoïdes ganglionnaires (CD4), dans lesquelles ils se répliqueraient. Il en résulte un déficit qualitatif et quantitatif des LT CD4.
- Le mécanisme de destruction des LT n'est pas parfaitement connu et son origine est multifactorielle :

- la lyse directe par effet cytopathique du virus,
- la lyse par les lymphocytes T CD8+cytotoxiques,
- par phénomène d'apoptose ou
- par anergie des cellules



- effet biologique majeur du VIH est l'effet cytopathogène (ECP) qu'il induit et qui se traduit en cultures cellulaires de LT, par l'apparition de syncytia consécutifs à la fusion de cellules en agrégats géants avec de multiples noyaux et un ballonnement de la membrane cellulaire
- L'évolution naturelle de l'infection est tri phasique :

→ **phase asymptomatique (primo-infection)**: les signes cliniques sont souvent patents, pic de réplication virale ,chute CD4

→ **phase symptomatique**: latence clinique souvent asymptomatique, qui peut durer 10-12 ans en l'absence de TRT . la réplication virale et le nombre de LT se stabilisent: pas de latence virologique

→ **phase SIDA**: CV très élevée, chute CD4,complications infectieuses et tumorales liées à l'immunodépression



	Catégories cliniques		
Nombre de cellules CD4/µl de sang	A asymptomatique	B Symptomatique	C SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Système de classification de l'infection VIH selon le CDC (1993).



1 000
500
200
Anticorps anti-HIV-1
Lymphocytes T-CD4
Charge virale
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
Copies du génome HIV par ml
0 3 6 9 12
(semaines)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Temps (années)

Evolution naturelle des marqueurs VIH-1



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

OUTILS DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- Diagnostic sérologique : MEV Ac anti-VIH ½ et Ag p24
  - Tests de dépistage:
    - tests mixtes VIH 1 et VIH 2
    - tests combinés « 4éme génération » : Ac + Ag
  - Test de confirmation : Western-Blot

- Diagnostic moléculaire: MEV du génome
  - RT PCR : ARN VIH plasmatique « charge virale » ou ADN proviral

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Chez l’adulte et l’enfant >18 mois

- Diagnostic sérologique+++
- Diagnostic moléculaire
  sauf en cas de suspicion de primo-infection

Chez le nouveau-né et nourrisson < 18 mois

- Diagnostic moléculaire : charge virale

Algorithmes de diagnostic



Algorithme conventionnel

- **1- Etape Dépistage:**

2 Tests de principes différents
- Tests immuno-enzymatiques (EIA) : Elisa,
- Tests rapide,
- Tests d'agglutination

Si tests positifs ou discordants

↓

- **Confirmation: Western-Blot**

Algorithme alternatif

- **Dépistage: Combinaison de tests sans Western-Blot**

- 2 test Elisa mixte différents
- 2 tests rapides différents
- 1 test Elisa mixte+ 1 test rapide

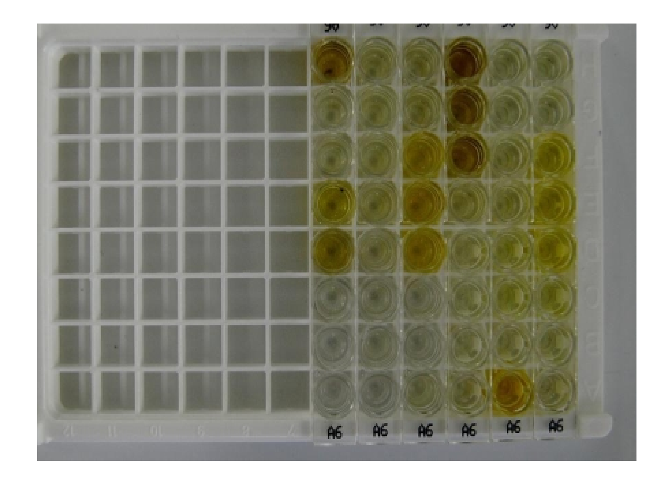
Test 1 très sensible : ≥ 99,5%
Test 2 spécifique: ≥ 98%

- **Confirmation: Test EIA ou Western blot**

↓

Même qualité de diagnostic à moindre coût

LES DIFFERENTS TESTS



ELISA



AUTOMATE

HIV-1/2 HIV-1/2 HIV-1/2

1

CONTROLE

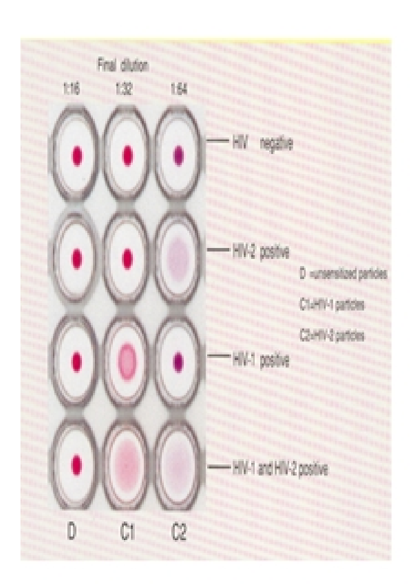
Bande contrôle colorée

POSITIF

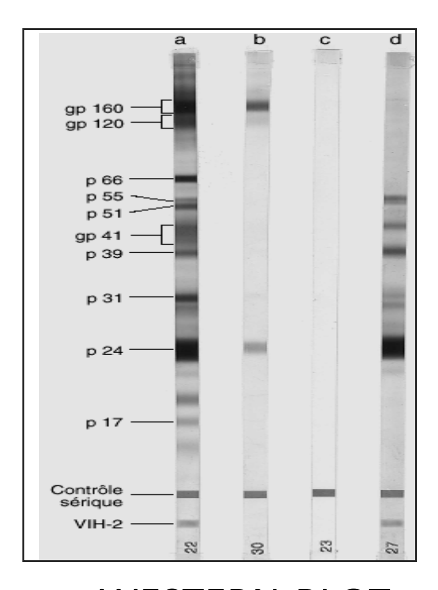
Bande patient colorée

PATIENT

TEST RAPIDE



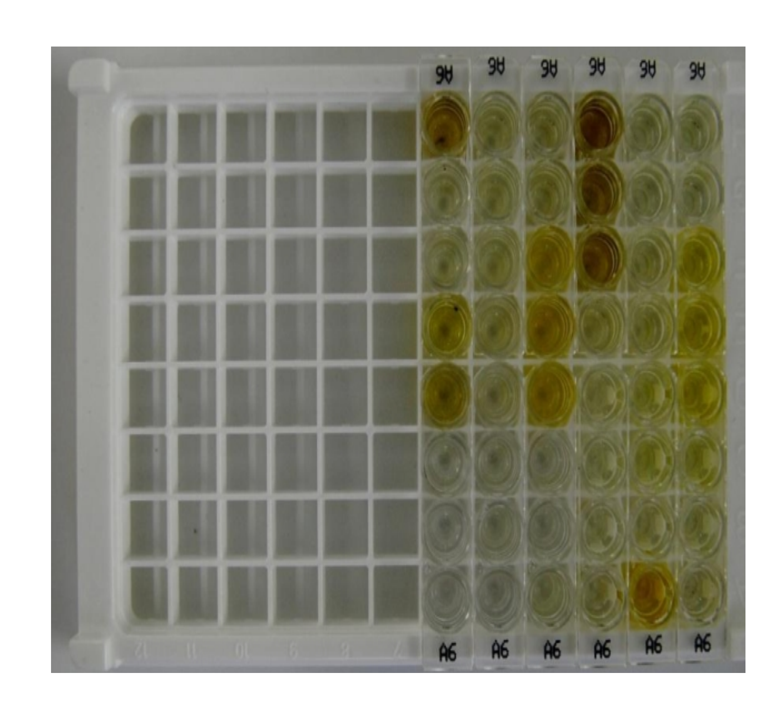
TEST AGGLUTINATION



WESTERN-BLOT

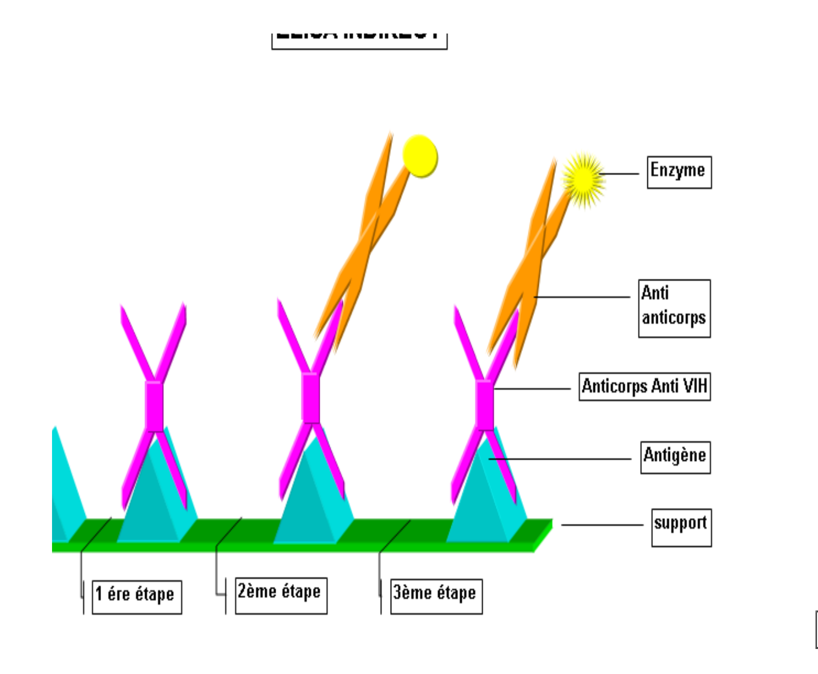
Tests ELISA

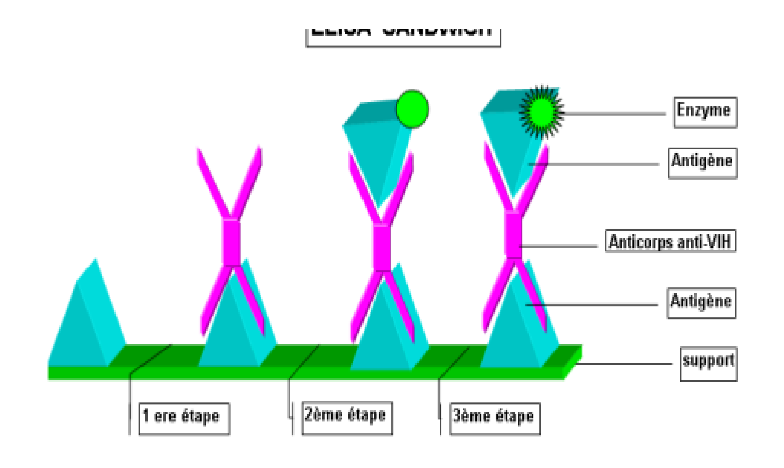
- Tests utilisent Ag: Pr recombinantes ou peptides synthétiques ,détecte Ac du VIH1/2 , groupe M et N ,tous génotypes



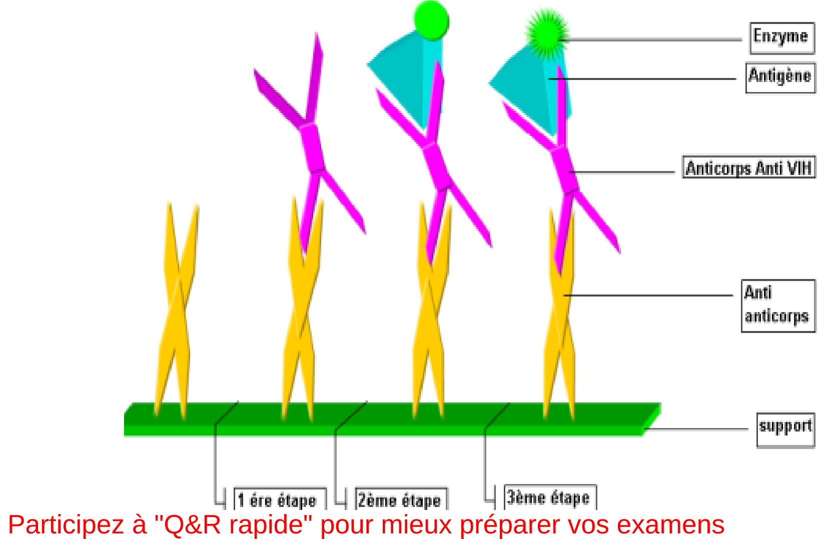
- très sensibles :détection Ac moy= 20 jours après la date présumée du contage
- Test 4^{éme} génération :tests combinés pour la détection simultanée de Ag P24 du VIH +Ac anti-VIH
- Dc précoce : 2-4 j plus tôt
- Sensibilité : 99,5-100%
- Spécificité: jusqu'à 99,8%

TESTS ELISA





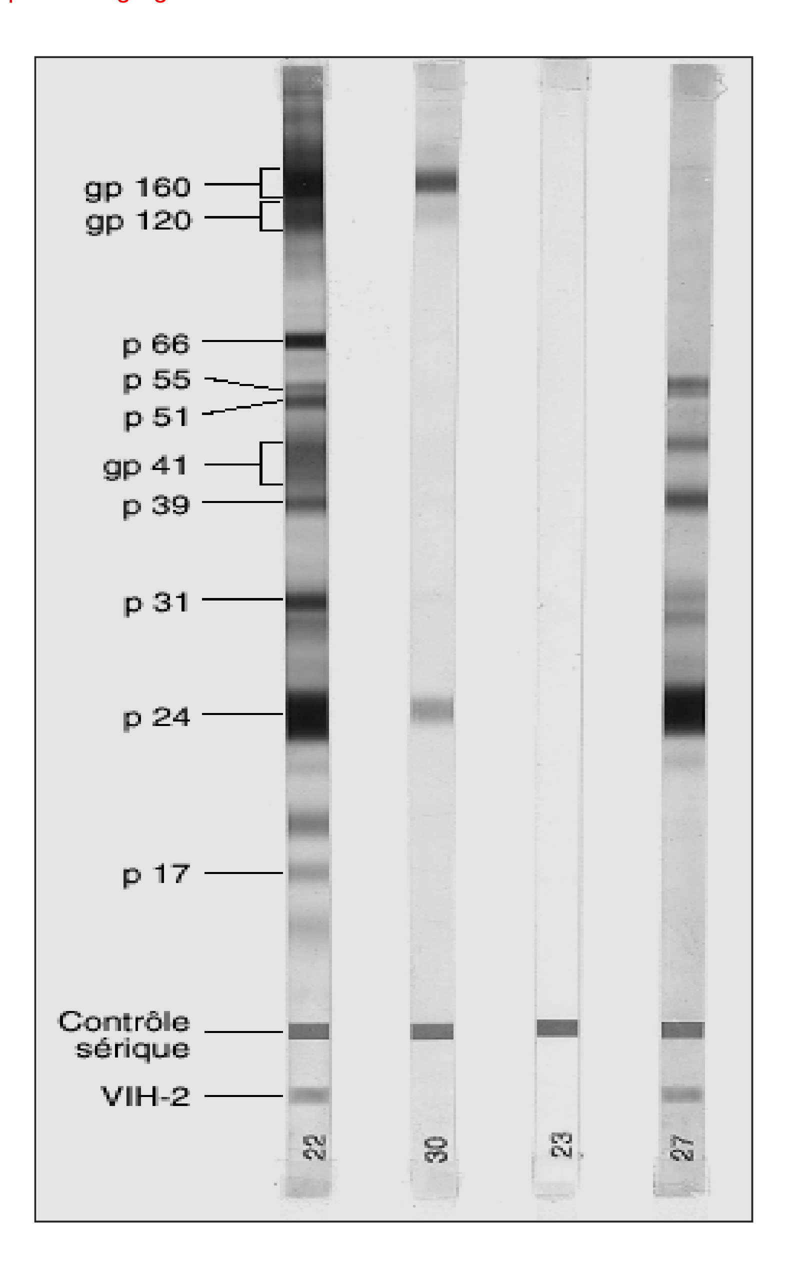
ELISA IMMUNOCAPTURE



Western Blot

Principe: protéines dénaturées de VIH 1 et 2 sont séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire ,puis transférées sur une bandelette de nitrocellulose.

La présence d'Ac dirigés contre l'une ou plusieurs de ces Pr est révélée par une réaction immuno- enzymatique , sous forme dd bandes colorées.



Interprétation

- Aucune bande: négatif
- Présence de bandes: critères positivité:

2 gp ± gag ± pol

-Résultat indéterminé: envoi au LNR

W B du VIH-2 suit les mêmes règles

TESTS RAPIDES: LES AVANTAGES

Caractéristiques

- **Simplicité, rapidité 15-30' , lecture visuelle, utilisation sur le terrain**
- **Qui fait le test ?**
- **Laborantins ,Infirmiers sage femme**
- **pas d'équipement**
- **fiabilité, bonne performance (sensible)**

Applications

- **Centre de dépistage**
- **Zones urbaines sans structure adéquate**
- **Bilan pré opératoire d'urgence**
- **Programme de prévention TME**
- **Enquêtes épidémiologiques**
- **Diagnostic biologique**



1 - Echantillon sang total



2 - Déposer 3 gouttes de sérum ou de plasma



3- Lire le résultat à 30 minutes

Rapide et simple d'utilisation

Résultat en 15- 30 minutes.

Utilisable dans tous les laboratoires.

Contrôle interne inclus dans chaque test.

Stable entre 4 et 30°C

Sachet unitaire avec :

1 cassette, 1 pissette,

1 flacon de tampon pour sang total



LES LIMITES DES TESTS RAPIDES DE DÉPISTAGE (TROD)

- Subjectivité de lecture
- Manque de traçabilité
- Performance +/- inférieure à celle tests Elisa combinés
- Coût élevé

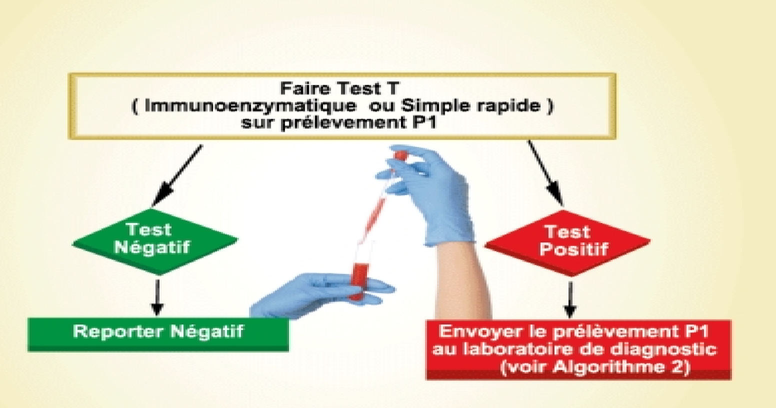


Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé

DIRECTIVES NATIONALES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION VIH

SITUATION 1: Dépistage de l'infection à VIH/SIDA dans un centre de dépistage

ALGORITHME 1



SITUATION 2: Diagnostic sérologique de l'infection à VIH/SIDA chez l'adulte et l'enfant agé de plus de 18 mois

ALGORITHME 2

Faire Test T1 (Immunoenzymatique mixte) sur prélèvement P1

- Test T1 Négatif → Reporter Négatif
- Test T1 Positif → Faire Test T2
  - Test T2 Positif → Faire Test T3
  - Test T2 Négatif → Refaire les Tests
    - T1 Négatif / T2 Négatif → Reporter Négatif
    - T1 Positif / T2 Négatif → Faire Test T3
    - T1 Positif / T2 Positif → Faire Test T3

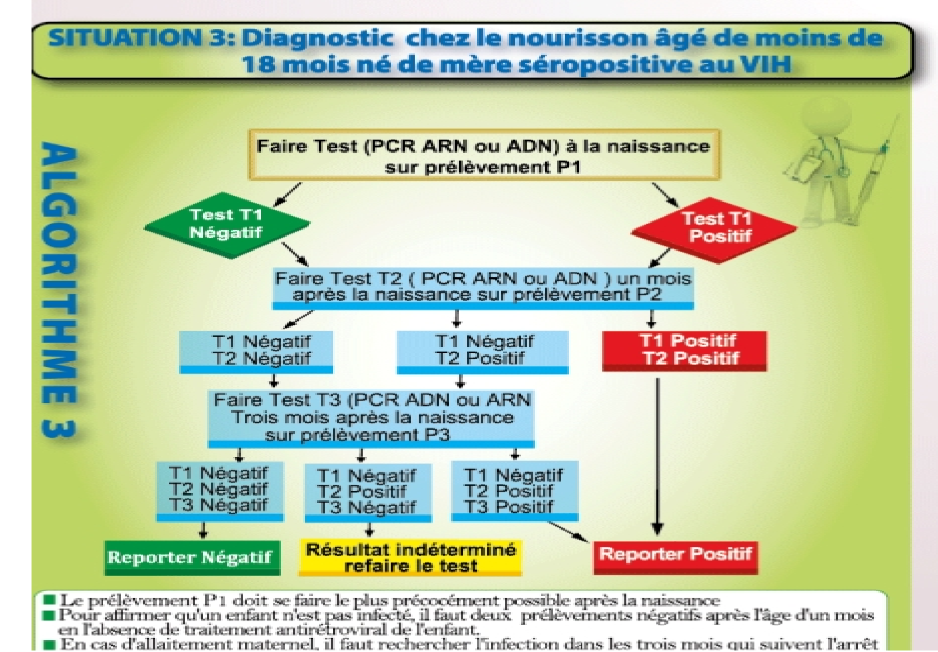
Faire Test T3 Western blot ou Immunoenzymatique ou simple rapide sur prélèvement P2

- T1 Positif / T2 Positif / T3 Négatif → Indéterminé Reconvoquer le patient
- T1 Positif / T2 Négatif / T3 Positif → Indéterminé Reconvoquer le patient
- T1 Positif / T2 Négatif / T3 Négatif → Reporter Négatif
- T1 Positif / T2 Positif / T3 Positif → Reporter Positif

Les Tests T1, T2 et T3 sont des tests de dépistage des anticorps anti VIH de principes différents

SITUATION 3: Diagnostic chez le nourisson âgé de moins de 18 mois né de mère séropositive au VIH

ALGORITHME 3



- Le prélèvement P1 doit se faire le plus précocément possible après la naissance
- Pour affirmer qu'un enfant n'est pas infecté, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois en l'absence de traitement antirétroviral de l'enfant.
- En cas d'allaitement maternel, il faut rechercher l'infection dans les trois mois qui suivent l'arrêt

SITUATION 4: Accident d'exposition au sang et/ou aux liquides biologiques (AES)

ALGORITHME 4

Faire Test T1 (Immunoenzymatique ou simple rapide) sur prélèvement P1

- Test T1 Positif → Il ne s'agit pas d'un AES
- Test T1 Négatif → Faire Test T2 à J30 sur prélèvement P2
  - T2 Positif → Séroconversion probable (voir Algorithme 2)
  - T2 Négatif → Faire Test T3 à J90 sur prélèvement P3
    - T3 Positif → Séroconversion probable (voir Algorithme 2)
    - T3 Négatif → Faire Test T4 à J180 sur prélèvement P4
      - T4 Positif → Séroconversion probable (voir Algorithme 2)
      - T4 Négatif → Reporter Négatif

- Le test T1 doit être fait en urgence pour la personne source et la personne exposée
- Les tests T1,T2,T3 et T4 sont des tests de dépistage des anticorps anti VIH de même



Diagnostic du Ns <18mois

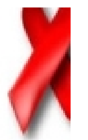
- Les anticorps maternels persistent 15 à 18 mois
  → pas de diagnostic sérologique précoce d'une infection du nouveau-né

  → recours à la biologie moléculaire: détection de l'ADN ou l'ARN viral

- Charge virale ARN plasmatique (CV) :
  - Non disponible dans tous les laboratoires
  - Plasma: sang centrifugé dans les 6 heures
  - problème d'acheminement du prélèvement

- Diagnostic: au moins 2 CV positives
  Sérologie à confirmer à l'âge de 18 mois

Diagnostic primo-infection



Recherche Ag P24: Elisa

Recherche ARN: Charge virale

Anticorps anti-VIH

Seuil de détection
des anticorps spécifiques

FENÊTRE SÉROLOGIQUE

J0

Contage

J10

Réplication
du virus

J22/J26

Séroconversion :
4 à 6 semaines en moyenne

Lymphocyte B

Lymphocyte T CD4
infecté

Anticorps
anti-VIH



SUIVI BIOLOGIQUE



- rôle essentiel dans la prise en charge de l'infection VIH
- une optimisation des traitements existants
- Amélioration de la survie des patients.

- Actuellement:
- le contrôle du statut immunitaire : CD4
- la mesure de la charge virale
- la détection de résistance : génotypage

} bilan virologique

→ sont à la base de toute surveillance biologique et thérapeutique des personnes infectées par le VIH

Les bilans biologiques de surveillance



« Bilan biologique initiale »

- Sérologie VIH
- Typage lymphocytaire CD4/CD8
- **ARN VIH plasmatique (charge virale)**
- **Test génotypique de résistance** et **détermination du sous-type VIH-1**
- Hémogramme avec plaquettes
- Transaminases,γ-GT, phosphatases alcalines
- Créatinémie, clairance de la créatinine
- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique :cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun
- Sérologie de l'hépatite virale B , C et A
- Sérologie de la syphilis (TPHA,VDRL)
- Sérologie de la toxoplasmose
- Sérologie CMV

« Bilan biologique de surveillance chez le patient non traité »

Typage lymphocytaire CD4/CD8

ARN VIH plasmatique (charge virale)

Hémogramme avec plaquettes

Transaminases, γ GT, glycémie , créatinémie

Indication:

- tous les 6 mois si les CD4 sont >500/mm^3
- tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont compris entre 350 et 500/mm^3



« Bilan de surveillance chez le patient traité »

Bilan d'efficacité du traitement

CD4 et **charge virale**

1 mois après l'instauration du traitement, puis à 3 mois et tous les 3 mois la première année

Ensuite: surveillance aura lieu tous les 3 à 6 mois en fonction du taux CD4

LE BILAN VIROLOGIQUE



- Patient non traité: déterminer le moment propice pour l'introduction d'un TRT ARV ou pour débuter la prévention de certaines infections opportunistes.

- Patient traité:
  vérifier grâce à la mesure de la CV, l'efficacité du traitement.
  Les tests de résistance, devenus des examens de routine dans cette pathologie, vont permettre d'analyser les causes d'un éventuel échec.

- Nouveauté: La détermination du sous-type viral et la recherche systématique de résistance dès le diagnostic de séropositivité VIH sont maintenant recommandé dans le bilan biologique, afin d'adapter au mieux le TRT ARV.

Les parametres virologiques



« La charge virale »

- marqueur virologique pronostique le plus prédictif d’une évolution clinique défavorable

  Plus la CV est élevée, plus le risque de progression de la maladie est élevée, et plus le risque de transmission sexuelle est majeur

- L’objectif prioritaire du TRT ARV : réduire la CV au niveau le plus bas possible, aussi longtemps que possible, afin d’éviter la sélection de souches virales résistantes

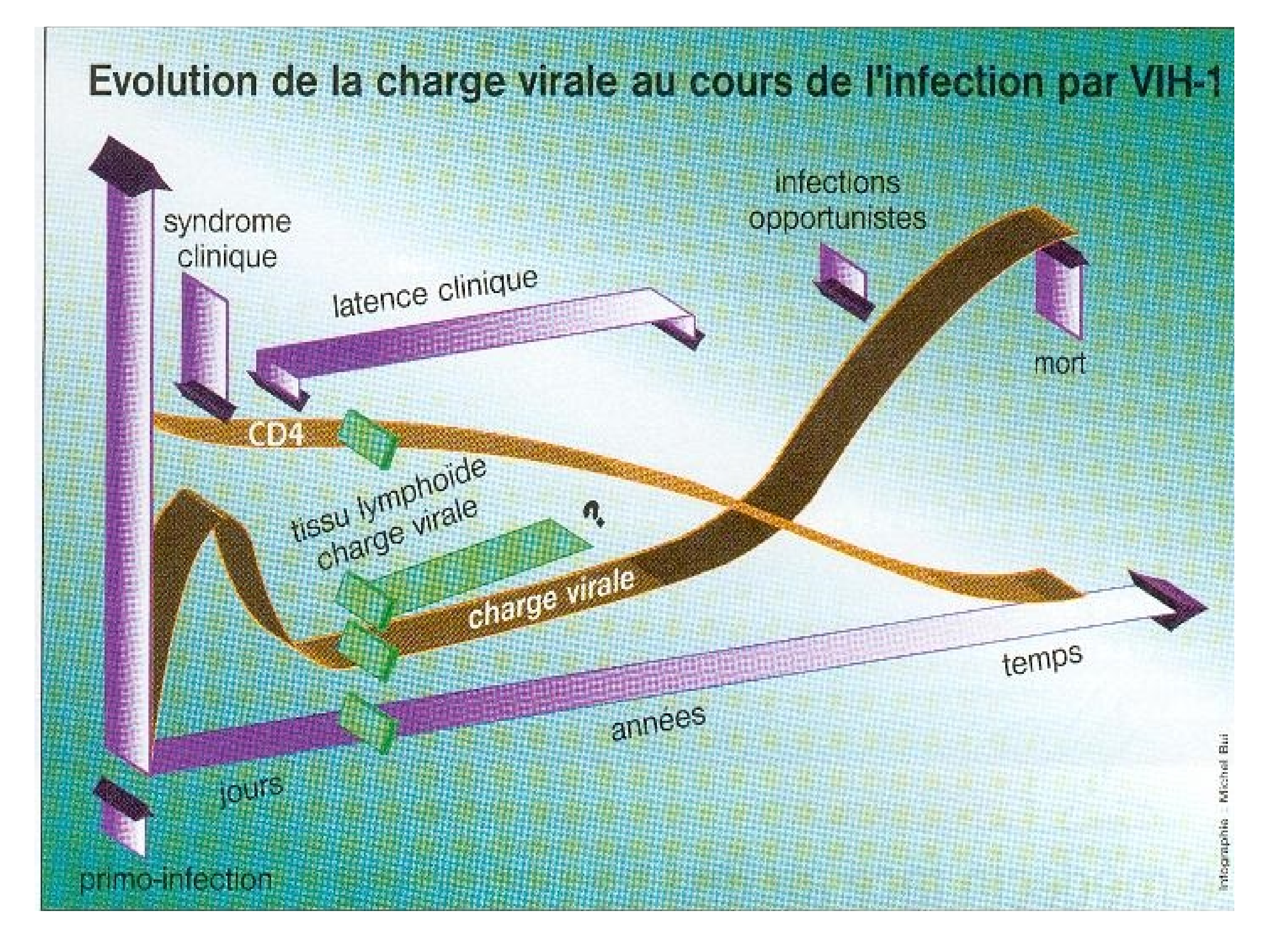
- Le TRT est efficace sur le plan virologique, lorsqu’il permet de rendre la CV indétectable (<50copies/ml) en 6 mois de traitement.

- L’échec virologique est défini par la persistance d’une charge virale détectable (> à 400 copies/ml) après 6mois de traitement.



Différentes techniques de PCR en temps réel

Nom du test	TaqMan™ HIV-1 Monitor Test v1.5	Nuclisens EasyQ® HIV-1 v1.2	Abbott Real-Time™ HIV-1
Principales caractéristiques			
Compagnie	Roche	BioMerieux	Abbott
Type de test	RT-PCR en temps réel	NASBA + balises moléculaires	RT-PCR en temps réel
Région du génome VIH-1 amplifiée	*gag*	*gag*	*Pol-IN*
Standards utilisés	Interne	Interne	Externe
Procédés de détection	Fluorescence	Fluorescence	Fluorescence
Volume de l'échantillon (µl)	500 (manual extraction)	1000	200-500-1000
Zone linéaire de dosage (copies/ml)	40-10.000.000	50-3.000.000	40-10.000.000
Sous-types VIH-1 amplifiés	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation
Rendu des résultats (heures)	5-6	2.5-3	5
Nombre d'échantillons/manip.	21-84	8-48	21-95
Equipements nécessaires	COBAS TaqMan 48 ou 96 COBAS AmpliPrep	NucliSens EasyQ Analyzer Nuclisens EasyQ incubator NucliSens miniMAG system ou NucliSens easyMAG system	m2000rt m1000


Evolution de la charge virale au cours de l'infection par VIH-1
syndrome clinique
latence clinique
infections opportunistes
mort
CD4
tissu lymphoïde
charge virale
?
charge virale
temps
années
jours
primo-infection



La numération des CD4

- Le critère d'efficacité du TRT ARV est virologique mais l'objectif est avant tout immunologique, puisque c'est le niveau des LT CD4 circulants qui gouverne la survenue de complications. L'objectif de restauration immunitaire est d'arriver à un compte de LT CD4 d'au moins 500 cellules CD4/mm^3.
- On recommande de commencer TRT lorsque le taux de CD4 est de 350 cellules/mm^3.
- Il existe plusieurs systèmes de mesure :
- Les techniques utilisant la cytométrie de flux + utilisée Le comptage des CD4 se fait en pourcentage (% en valeur CD4) et en valeur absolue (CD4/µl).



« Le genotypage »

- double intérêt :
- un intérêt épidémiologique car il permet le sous-typage des virus,
- un intérêt thérapeutique car il permet la détection des mutations de résistance aux antirétroviraux: test de résistance

- Indication: dés la découverte de la séropositivité VIH: la CV requise : 500-1000 copies/ml

- Méthode: séquençage automatique : « méthode Sanger »

- Il existe actuellement deux kits commercialisés qui ont l'agrément : Siemens (trugene HIV-1 genotyping kit) et Applied System (PerkinElmer ABI ViroSeq genotyping system).
- Certains laboratoires utilisent la technique « ANRS ».



TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Les classes ARV



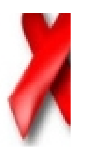
- **Inhibiteurs de la transcriptase inverse**
- agissent en inhibant l'action de la RT, une enzyme nécessaire à la synthèse d'ADNc à partir de l'ARN viral.

→**Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**

dérivés des nucléosides naturels, Ils agissent par compétition avec les nucléosides naturels. Comme ces composés ne présentent pas de groupement 3'-OH, leur incorporation produit une terminaison de la synthèse de la chaine d'ADN entrainant l'effet antiviral.

→ **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

- Ils inhibent la RT de façon non compétitive, en se fixant directement dans une poche hydrophobe située prés du site catalytique de l'enzyme. Ce sont des inhibiteurs puissants, actifs à des concentrations extrêmement faibles et une faible toxicité cellulaire.
- Pas d'action sur le VIH 2, VIH 1 groupe O



- **Inhibiteurs de protéase (IP)**

  agissent au niveau du processus d’assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l’action de la protéase. Ils se lient compétitivement sur le site actif de la protéase, en bloquant ainsi la phase tardive de la maturation virale.

  production de virions immatures, défectifs, incapables d’infecter de nouvelles cellules

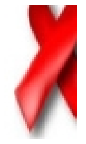
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)



DCI Sigle Posologie / Jour	Présentation	Prise par rapport aux repas	Effets secondaires	Surveillance biologique
Zidovudine AZT A : 300 mgx2/j E : 150-160mg/m2x3/j	gel 100mg cp 300mg sol buv 10mg/m1	indifférente	effets communs aux INTI* hématotoxicité myopathie céphalées hépatotoxicité	NFS CPK bilan hépatique
Lamivudine 3TC A: 300 mgx1/j E: 4mg/kgx2/j	cp 150 mg, cp 300mg sol buv 10mg/ml	indifférente	effets communs aux INTI* troubles gastro-intestinaux hématotoxicité hépatotoxicité	NFS bilan hépatique
Didanosine ddl A: < 60kg 250mgx1/j > 60kg 400mgx1/j E: 240mg/m2x1/j	gel 250mg gel 400mg pdr sol buv 2g/ flacon	à jeun	effets communs aux INTI* pancréatites neuropathies	amylasémie lipasémie
Emtricitabine FTC A: 200 mg x 1/j	cp 200 mg			
Abacavir ABC A:300mgx2/j E:8mg/kgx2/j	cp 300mg sol buv 20mg/m1	indifférente	effets communs aux INTI* hypersensibilité troubles digestifs pancréatites	NFS amylasémie
Abacavir+Ténofovir ABC+TDF A: (300mg+425mg) xl /j	cp300/425mg			
Zidovudine/Lamivudine AZT/ddl A:300/150 mgx2/j	cp 300mg AZT et 150 mg 3TC	indifférente	effets communs aux INTI* hématotoxicité myopathie troubles digestifs hépatotoxicité	NFS CPK bilan hépatique

*** Effets communs aux INTI**

- Lipodystrophie
- Toxicité mitochondriale avec risque d'acidose lactique, d'hépatomégalie et de stéatose hépatique



Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

DCI Sigle Posologie / Jour	Présentation	Prise par rapport aux repas	Effets secondaires	Surveillance biologique
Efavirenz EFV A:600mgx1/j E:200 - 400mg x 1/j	gel 100 mg gel 200 mg cp 600mg	Indifférente, à prendre le soir au coucher	vertiges éruptions cutanées troubles neuropsychiques allergie cutanée	bilan hépatique bilan lipidique
Névirapine NVP A:200mgxl/j (14j) puis 200mgx2/j ou 400 mg xl/j E:4mg/kgxl/j (14j) puis x2/j	cp 200mg susp buv 50 g/ml	indifférente	éruptions cutanées hépatites allergie cutanée granulocytopénie < 16ans	bilan hépatique NFS
Etravirine* ETV A : 200 mg x 2/j	cp 100 mg	à la fin du repas	Eruptions (incidence majorée chez les femmes) hépatites	bilan hépatique bilan lipidique
*Etravirine : en association avec d'autres ARV l'adulte prétraité en situation d'échec virologique				

Inhibiteurs de Protéase (IP)

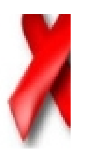


DCI Sigle Posologie / Jour	Présentation	Prise par rapport aux repas	Effets secondaires	Surveillance biologique
Lopinavir/ritonavir LPV/RTV A : 2cp x 2/j E:	cp : 200/50 solution buvable contenant 80 mg de LPV + 20 mg de rtv/ml	indifférente	effets communs aux IP** Diarrhée, Flatulence Eruption cutanée Myalgies	NFS, CPK bilan rénal, hépatique, lipidique, glycémie
Atazanavir ATZ A: 400 mg x 1/J	gél 200 mg		effets communs aux IP**: Diarrhée, Flatulence Eruption cutanée Myalgies	NFS, CPK bilan rénal, hépatique, lipidique, glycémie
Ra Itégravir*** RAL A: 01 cp x 2/j	cp 600 mg	Indifférente mais meilleure absorption si estomac plein	Céphalées Vertiges Insomnie Nausées Diarrhée Augmentations transaminases	NFS, CPK bilan rénal, hépatique, lipidique, glycémie
Ritonavir RTV A: 100mgx2/j E:	capsule 100mg	indifférente	effets communs aux IP**	NFS, CPK Bilan rénal, hépatique, lipidique glycémie

** Effets communs aux IP:

- troubles de la répartition des graisses,anomalies métabolisme glucido-lipidique,troubles musculaires .

***Indication chez un patient prétraité en échec virologique aux 3 classes (INTI, INNTI, IP) en association avec d'autres ARV



- **Inhibiteurs de fusion**

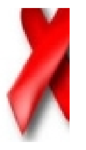
  empêchent la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire de façon compétitive.

  Le T20 (Enfuvirtide) est la première molécule utilisée

  Le T-1249

- **les inhibiteurs d'entrée**

→Anti-CCR5 sont de petites molécules qui se logent de façon non compétitive dans une poche hydrophobe du CCR5. Leur fixation entraine une modification de la conformation de CCR5 qui empêche son interaction avec la gp120, et donc empêche l'entré du virus: maraviroc



- **Inhibiteurs d'intégrase :** ce sont des inhibiteurs de transfert de brins (*strand transfert inhibitors*) qui bloquent l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte, en laissant ainsi l'ADN circularisé dans le cytoplasme.

→le raltégravir (RAL), l'elvitégravir , le MK 2048

Les indications thérapeutiques



- **Quand débuter un traitement antirétroviral?**

  chez les patients symptomatiques et les patients asymptomatiques ayant CD4 à 350/mm^3 et la CV ≥ 100 000 copies/ml

- **Protocole:**

- Seules les trithérapies à base de deux INTI et un IP boosté par le ritonavir (IP/r) ou deux INTI et un INNTI sont recommandées chez des patients en première ligne de traitement
- La femme enceinte : AZT - 3TC - EFV ou AZT - 3TC - NVP
- le nourrisson et l'enfant: 02 IN+ 01 IP/r .
- Infection à VIH-2: 2 INTI et 1IP/r ,pas d'INNTI

La prévention

- Incitation au dépistage VIH et autres IST
- Compagnes de prévention
- Protection lors des rapports sexuelles: préservatifs
- Prophylaxie post exposition professionnelle (36 H)
- La circoncision: réduction transmission à 60%
- Nourrisson: TRT préventif de la femme enceinte séropositive (2%)
- Utilisation de matériels à usage unique